

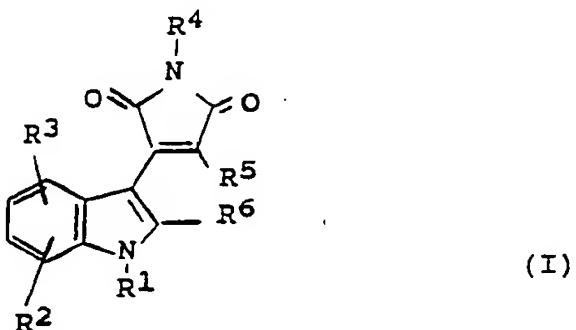


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : C07D 403/14, A61K 31/40 C07D 413/14, 403/04, 417/14 C07D 401/14, 453/02 C07H 19/04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/13071 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. September 1991 (05.09.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/00330		(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1991 (22.02.91)		
(30) Prioritätsdaten: P 40 05 969.3 26. Februar 1990 (26.02.90) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), SU, US.
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Karlsruher Str. 22/6, D-6940 Weinheim (DE). SCHULTZ, Michael [DE/DE]; Otto-Beck-Str. 14, D-6800 Mannheim 1 (DE). HAAG, Rainer [DE/DE]; Stahlbühlring 1, D-6802 Ladenburg (DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Barbarastr. 49, D-8122 Penzberg (DE). RUSSMANN, Eberhard [DE/DE]; Sindelsdorferstr. 73A, D-8122 Penzberg (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: NOVEL TRISUBSTITUTED PYRROLS, PROCESS FOR THEIR PRODUCTION AND MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE TRISUBSTITUIERTE PYRROLE, VERFAHREN ZUR IHRER HERSTELLUNG SOWIE ARZNEIMITTEL, DIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTEN



(57) Abstract

Compounds of the formula (I) in which the substituents R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> have the significance set out in the claims, process for their production and medicaments containing these compounds for the treatment of immune and allergic diseases.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> die in den Ansprüchen angegebene Bedeutung haben, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Immunerkrankungen und allergischen Erkrankungen.

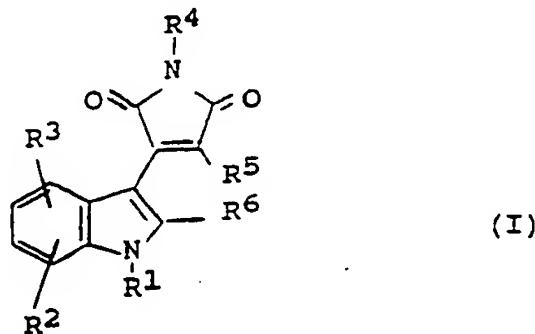
**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

**Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

<b>AT</b>	<b>Österreich</b>	<b>ES</b>	<b>Spanien</b>	<b>ML</b>	<b>Mali</b>
<b>AU</b>	<b>Australien</b>	<b>FI</b>	<b>Finnland</b>	<b>MN</b>	<b>Mongolei</b>
<b>BB</b>	<b>Barbados</b>	<b>FR</b>	<b>Frankreich</b>	<b>MR</b>	<b>Mauritanien</b>
<b>BE</b>	<b>Belgien</b>	<b>GA</b>	<b>Gabon</b>	<b>MW</b>	<b>Malawi</b>
<b>BF</b>	<b>Burkina Faso</b>	<b>GB</b>	<b>Vereinigtes Königreich</b>	<b>NL</b>	<b>Niederlande</b>
<b>BG</b>	<b>Bulgarien</b>	<b>GN</b>	<b>Guinea</b>	<b>NO</b>	<b>Norwegen</b>
<b>BJ</b>	<b>Benin</b>	<b>GR</b>	<b>Griechenland</b>	<b>PL</b>	<b>Polen</b>
<b>BR</b>	<b>Brasilien</b>	<b>HU</b>	<b>Ungarn</b>	<b>RO</b>	<b>Rumänien</b>
<b>CA</b>	<b>Kanada</b>	<b>IT</b>	<b>Italien</b>	<b>SD</b>	<b>Sudan</b>
<b>CF</b>	<b>Zentrale Afrikanische Republik</b>	<b>JP</b>	<b>Japan</b>	<b>SE</b>	<b>Schweden</b>
<b>CC</b>	<b>Kongo</b>	<b>KP</b>	<b>Demokratische Volksrepublik Korea</b>	<b>SN</b>	<b>Senegal</b>
<b>CH</b>	<b>Schweiz</b>	<b>KR</b>	<b>Republik Korea</b>	<b>SU</b>	<b>Soviet Union</b>
<b>CI</b>	<b>Côte d'Ivoire</b>	<b>LI</b>	<b>Liechtenstein</b>	<b>TD</b>	<b>Tschad</b>
<b>CM</b>	<b>Kamerun</b>	<b>LK</b>	<b>Sri Lanka</b>	<b>TG</b>	<b>Togo</b>
<b>CS</b>	<b>Tschechoslowakei</b>	<b>LU</b>	<b>Luxemburg</b>	<b>US</b>	<b>Vereinigte Staaten von Amerika</b>
<b>DE</b>	<b>Deutschland</b>	<b>MC</b>	<b>Monaco</b>		
<b>DK</b>	<b>Dänemark</b>	<b>MG</b>	<b>Madagaskar</b>		

**Neue trisubstituierte Pyrrole, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue trisubstituierte Pyrrolderivate der allgemeinen Formel I

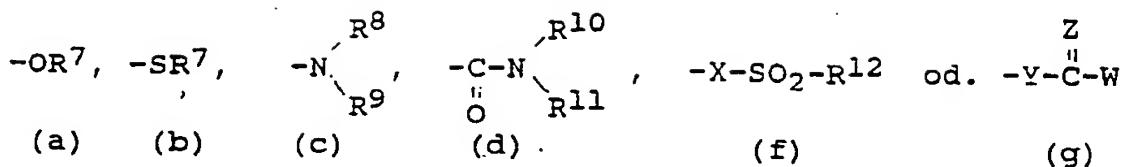


worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, bevorzugt ein- bis dreifach, substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diaminocarbonyl oder Cyano bedeuten,

$\text{R}^4$  einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel  $-\text{OR}^7$  oder,  $-\text{NR}^8\text{R}^9$  bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie  $\text{R}^1$  mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

$\text{R}^5$  eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

$\text{R}^6$  Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonyl-aminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

$\text{R}^7$  Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

$\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis sieben-

gliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

$R^{12}$  Alkyl oder Aryl bedeutet,

$X$  = NH oder O,

$Y$  = NH oder S

$Z$  = NH, S oder O und

$W$  = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

a)  $R^4$  nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  Wasserstoff und  $R^5$  3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  Wasserstoff,  $R^6$  Methyl und  $R^5$  (2-Methyl)-3-indolyl sowie  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  Wasserstoff,  $R^6$  Phenyl und  $R^5$  (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,

b)  $R^4$  nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  Wasserstoff,  $R^5$  3-Indolyl bedeutet und

c)  $R^4$  nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet,

sowie pharmakologisch unbedenkliche Salze von sauren oder basischen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die durch "Disclaimer" ausgeschlossenen Verbindungen sind bekannt aus

zu a) Steglich, W., Tetrahedron 44 (10), 2887 (1988)

zu b) Bergman I.; Pelzman, B, Tetrahedron Lett., 28 (38) 4441 (1987)

zu c) Kaneko, T; Wong, H; Okamoto, K.T.; Clardy, J., Tetrahedron Lett., 26 (34), 4015 (1985)

Im Rahmen der Erfindung bedeutet in allen Fällen

Alkyl allein oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_7$ -Alkylgruppe, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl,

Hexyl und Heptyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl und Butyl,

**Alkoxy** eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxygruppe, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy und Pentoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Butoxy und tert. Butoxy,

**Acyl** einen geradkettigen oder verzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkan-carbonsäurerest wie Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Butyryl, Isobutyryl, Pentanoyl, Hexanoyl und Heptanoyl insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl oder einen aromatischen oder heteroaromatischen Säurerest, wie Benzoyl, Picoloyl und Oxazoloyl,

**Halogen** Fluor, Chlor und Brom,

**Aryl** allein oder in Kombination die Phenylgruppe, die gegebenenfalls einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten tragen kann, wie Halogen, z.B. Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Benzyloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Cyan, Methylendioxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Dialkylaminocarbonyl und Cyano.

**Hetaryl** eine aromatische 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Gruppe, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Benzothienyl, Benzothiazolyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazyl, Benzotriazolyl, Furanyl, insbesondere Imidazolyl, Furanyl, Thienyl, Pyridyl, Indolyl und Benzimidazolyl; der substituierte Hetarylrest trägt einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten wie Halogen, z.B. Chlor, Brom, Fluor, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino und Cyan,

**Haloalkyl** einen Alkylrest, der ein oder mehrere Halogenatome, wie Chlor, Brom, Fluor trägt, wobei die Reste Chlor-methyl und Trifluormethyl bevorzugt sind,

$C_3-C_7$ -Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl; der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierte  $C_3-C_7$ -Cycloalkylrest trägt in der Regel 1-3 Substituenten aus der Gruppe Hydroxy oder Alkoxy.

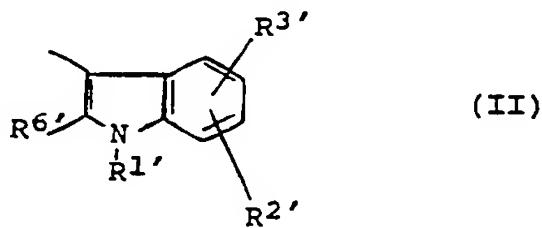
Der Kohlenhydratrest von  $R^1$  bedeutet Glucopyranosyl, Manopyranosyl oder Ribofuranosyl, insbesondere Glucopyranosyl. Der  $C_1-C_{10}$  aliphatische Rest von  $R^1$  bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Isoamyl, Isohexyl, n-Hexyl, n-Octyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl, Isopentenyl, n-Hexenyl, n-Decenyl, Proparyl, Butinyl, n-Hexinyl, n-Decinyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Isobutyl, Isohexyl, n-Decyl, Allyl, Methallyl Isopentenyl und Propargyl.

Drei- bis siebengliedrige Ringe, die  $R^8$  und  $R^9$  bzw.  $R^{10}$  und  $R^{11}$  zusammen mit dem Stickstoff, an dem sie gebunden sind, bilden können, sind vorzugsweise der Aziridin-, der Pyrrolidin- und der Piperidinring, insbesondere der Pyrrolidinring. Die Heteroatome, die die Ringe enthalten können, sind Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff. Es sind hierunter Ringe wie z.B. Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin zu verstehen. Substituenten der vorstehend genannten Ringe sind insbesondere  $C_1-C_3$  Alkyl und  $C_1-C_3$  Alkoxygruppen, wie z.B. Methyl, Ethyl oder Propyl oder Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

Eine carbocyclische aromatische Gruppe  $R^5$  ist mono- oder polycyclisch, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, und unsubstituiert oder substituiert, z.B. durch einen oder mehrere, vorzugsweise 1-3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl. Beispiele

von solchen carbocyclischen aromatischen Gruppen sind Phenyl, 2-, 3- oder 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 2- oder 3-Methylphenyl, 2,5-Dimethylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 2- oder 3-Tri-fluormethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Nitrophenyl, 3- oder 4-Aminophenyl, 4-Methylthiophenyl, 4-Methylsulfinylphenyl, 4-Methylsulfonylphenyl und 1- oder 2-Naphthyl.

Eine heterocyclische aromatische Gruppe R<sup>5</sup> kann eine 5- oder 6-gliedrige heterocyclische aromatische Gruppe sein, die gewünschtenfalls einen ankondensierten Benzolring enthält und unsubstituiert oder substituiert ist, z.B. mit einem oder mehreren, vorzugsweise 1-3 Substituenten aus der Gruppe von Halogen, Alkyl, Hydroxy, Alkoxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Mono- oder Dialkylamino, Alkylthio, Alkylsulfinyl und Alkylsulfonyl. Falls die heterocyclische aromatische Gruppe 3-Indolyl ist, kann diese Gruppe eine solche der Formel II



sein,

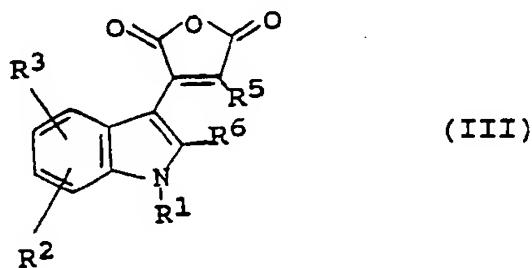
worin R<sup>1'</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> und R<sup>6'</sup> eine der Bedeutungen von R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> in Formel I haben.

Beispiele von heterocyclischen aromatischen Gruppen R<sup>5</sup> sind 2- oder 3-Thienyl, 3-Benzothienyl, 1-Methyl-2-pyrrolyl, 1-Benzimidazolyl, 3-Indolyl, 1- oder 2-Methyl-3-indolyl, 1-Methoxymethyl-3-indolyl, 1-(1-Methoxyethyl)-3-indolyl, 1-(2-Hydroxypropyl)-3-indolyl, 1-(4-Hydroxybutyl)-3-indolyl, 1-[1-(2-Hydroxyethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-[1-(2-Mercaptoethylthio)ethyl]-3-indolyl, 1-(1-Phenylthioethyl)-3-indolyl,

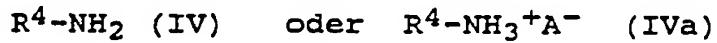
1-[1-(Carboxymethylthio)ethyl]-3-indolyl und 1-Benzyl-3-indolyl, 1-Indolyl, (3-Dimethylaminomethyl)-1-indolyl, 1-Indazolyl, 1-Benzotriazolyl, 1-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 1-Triazolyl und 1-Tetrazolyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können dargestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III,

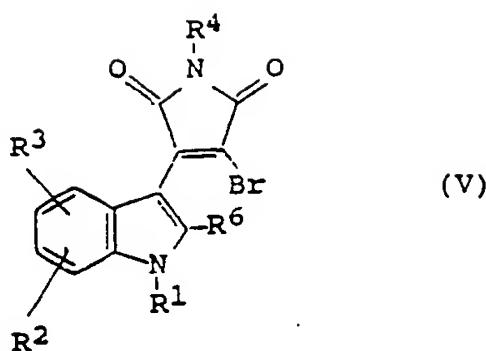


in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder IVa,

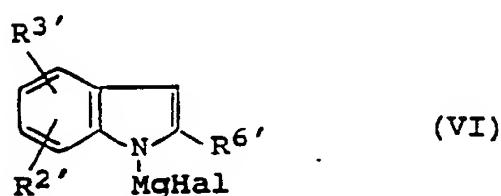


in der R<sup>4</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzt und "A<sup>-</sup>" ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umsetzt, oder

b) für den Fall, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



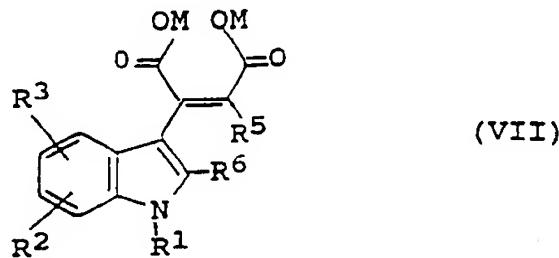
in der  $R^2'$ ,  $R^3'$  und  $R^6'$  die oben genannten Bedeutungen besitzen und "Hal", Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umsetzt, oder

- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Alkalimetalllderivat einer der oben genannten heterocyclischen Gruppen umsetzt, oder
- d) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$  Wasserstoff bedeutet, den Stickstoff entsprechend substituiert, oder
- e) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^4$  Wasserstoff ist, den Stickstoff entsprechend, substituiert,

- f) erwünschtenfalls einen in einer Verbindung der Formel I vorhandenen reaktiven Substituenten funktionell umwandelt und
- g) erwünschtenfalls eine saure bzw. basische Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer Base bzw. Säure in ein pharmazeutisch verwendbares Salz überführt.

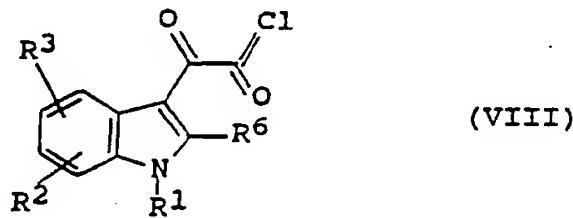
Verbindungen der allgemeinen Formel III können dargestellt werden, indem man

- h) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII,

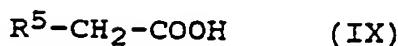


in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen und "M" ein Alkalimetall bedeutet, mit einer konzentrierten Mineralsäure zur Reaktion bringt, oder

- i) eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

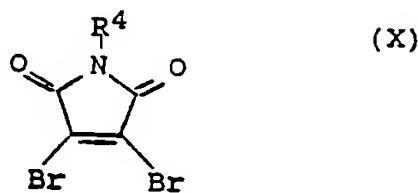


in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IX,



in der R<sup>5</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt.

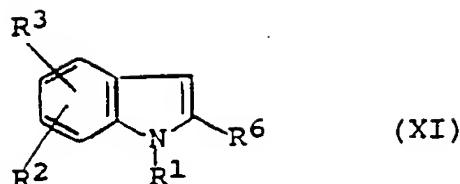
Verbindungen der allgemeinen Formel V können hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel VI, in der R<sup>2'</sup>, R<sup>3'</sup> und R<sup>6'</sup> die gleiche Bedeutung wie R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> in der Formel V besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X,



in der R<sup>4</sup> die obengenannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt wird.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII sind aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, durch alkalische Hydrolyse erhältlich.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man ein Indol der allgemeinen Formel XI,



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen mit Oxalylichlorid umgesetzt.

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich in an sich bekannter Weise durch Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII,

R<sup>4</sup>-Abg (XII)

in der R<sup>4</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzt und "Abg" eine Abgangsgruppe aus der Gruppe der Halogene, wie Chlor, Brom oder Jod oder aus der Gruppe der Sulfonsäureester wie Tosylat, Mesylat oder Triflat bedeutet.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel IV oder IVa erfolgt in an sich bekannter Weise 1)2)3) entweder dadurch, daß man die beiden Reaktionspartner zwischen 100°C und 250°C, bevorzugt bei 180°C zur Reaktion bringt, oder in einem inerten Lösungsmittel wie Pyridin, Methylenechlorid, Chloroform oder Dimethylformamid, mit oder ohne Zusatz einer tert. Stickstoffbase wie Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

- 1) B.W. Larner, A.T. Peters, J. Chem. Soc., 680 (1952)
- 2) S. Ohki, T. Nayasaka, Chem. Pharm. Bull., 19, 545 (1971)
- 3) M. Aeberli, H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, 31, 470 (1948)

Die Grignard-Reaktion zwischen einer Verbindung der Formel V bzw. X und einer solchen der Formel VI kann man in an sich bekannter Weise durchführen, z.B. in einem inertem

Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Ether und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Zweckmässigerweise wird eine Verbindung der Formel VI in situ ausgehend von Indol oder einem substituierten Indol und einem geeigneten Alkylmagnesiumhalogenid, wie Methylmagnesiumbromid oder -jodid in an sich bekannter Weise hergestellt.

Die Durchführung der Reaktion einer Verbindung der Formel V mit dem Alkalimetallderivat einer der oben genannten heterocyclischen aromatischen Gruppen erfolgt nach herkömmlichen Methoden in einem inerten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Ether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 50°C. Das verwendete Alkalimetallderivat wird vorzugsweise in situ aus einer der obengenannten aromatischen heterocyclischen Gruppen und einem Alkalimetallhydrid, vorzugsweise Natriumhydrid erzeugt.

Die N-Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, nach Variante d) kann man in an sich für die N<sup>1</sup>-Substitution von Indolen bekannter Weise durchführen. Eine Hydroxyalkylgruppe R<sup>1</sup> kann z.B. in eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff ist, dadurch eingeführt werden, daß man zuerst eine solche Verbindung in ein Alkalimetall-derivat, z.B. Natriumderivat mittels Natriumhydrid, überführt, und dann das erhaltene Derivat mit einem die Hydroxyalkylgruppe erzeugende Mittel, z.B. einem Alkylenoxid, wie Propylenoxid oder Ethylenoxid behandelt. Eine Alkoxyalkylgruppe R<sup>1</sup> kann man durch Behandlung einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff ist, mit einem geeigneten Dialkylacetal in Gegenwart einer Säure, z.B. p-Toluolsulfonsäure bei erhöhter Temperatur einführen. Weiter kann eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet, mit einem Alkyl-, einem Arylalkyl- oder einem Hetarylalkylhalogenid in Gegenwart einer Base zu einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>1</sup> Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umgesetzt werden.

Die N- Substitution einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet, nach Variante e) kann man in an sich bekannter Weise für die N<sup>1</sup>-Substitution von Maleinimiden durchführen z.B. kann man eine Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff ist, in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid mittels einer Base aus der Gruppe der Alkalimetallcarbonate oder -hydroxide, wie Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid in das entsprechende Alkalimetallderivat, wie Kalium- oder Natriumderivat überführen, und dieses nach Wunsch

i) mit einem Alkyl-, Arylalkyl- oder Hetarylalkylhalogenid zu einer Verbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> Alkyl oder durch Aryl oder Hetaryl substituiertes Alkyl bedeutet, umsetzen, oder

ii) mit einem Alkylhalogenid, das einen Oxiranring enthält, wie z.B. Epichlorhydrin zu einer Zwischenverbindung der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch einen Oxiranring substituierten Alkylrest bedeutet, umsetzen, und nach Öffnung des Oxiranringes mit z.B. Mineralsäuren, Ammoniak, Mono- oder Dialkylaminen, Alkoholen oder Merkaptanen zu Verbindungen der Formel I, in der R<sup>4</sup> einen durch zwei der Gruppen Hydroxy, Alkoxy, Monoalkylamino, Dialkylamino und Alkylthio disubstituierten Alkylrest bedeutet, gelangen.

Die funktionellen Umwandlungen von Verbindungen der Formel I nach Variante f) lassen sich in an sich bekannter Weise durchführen. Z.B. kann man eine Nitrogruppe zur Aminogruppe reduzieren und letztere dann alkylieren oder acylieren. Eine Aminoalkylgruppe kann alkyliert, acyliert oder sulfonyliert werden. Eine Alkylthio- oder Alkylthioalkylgruppe kann man zur Alkylsulfinyl- bzw. Alkylsulfinylalkylgruppe und letztere gewünschtenfalls zur Alkylsulfonyl- bzw. Alkylsulfonylalkylgruppe oxidieren. Eine Alkoxy carbonylalkylgruppe kann zur Carboxyalkylgruppe verseift werden und letztere dann amidiert oder umgeestert werden. Eine Alkoxyalkylgruppe kann man zu

einer Alkylthioalkyl- oder Arylthioalkylgruppe mittels eines Alkanthiols oder Thiophenols umsetzen. Eine Azidoalkylgruppe kann durch katalytische Hydrierung in eine Aminoalkylgruppe

übergeführt und letztere wiederum funktionellen Modifikationen unterworfen werden. Z.B. kann man eine Aminoalkylgruppe mittels 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol in eine Isothiocyanatoalkylgruppe umwandeln. Ferner kann man eine Aminoalkylgruppe in eine Alkylgruppe überführen, die durch einen Rest der Formel (g) substituiert ist, indem man sie, für den Fall, daß Y=NH, Z=NH und W=Amino bedeutet, mittels 3,5-Dimethylpyrazo-1-Carboxamidin umsetzt, oder für den Fall, daß Y=NH, Z=NH und W=Alkylthio bedeutet, mittels eines Dialkyl-N-cyandithiocarbonats umsetzt.

Eine Alkylcarbonyloxyalkylgruppe kann man zur Hydroxyalkylgruppe verseifen und letztere in an sich bekannter Weise in eine Haloalkyl- oder eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe überführen. Eine Hydroxyalkylgruppe kann man auch in eine Aminoalkylaminoalkylgruppe überführen durch Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid gefolgt durch Reaktion mit einem geeigneten Diaminoalkan überführen.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann beispielsweise in eine Mono-, Di- bzw. Trialkylaminoalkylgruppe mittels eines Mono-, Di- bzw. Trialkylamin, in eine Cyanalkylgruppe mittels eines Alkalimetallcyanids, in eine Alkylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallalkanthiolats, oder in eine Acylthioalkylgruppe mittels eines Alkalimetallthioacylates umgewandelt werden.

Eine Alkylsulfonyloxyalkylgruppe kann man auch mittels Thioharnstoff in eine Alkylgruppe, die durch einen Rest der Formel (g), in der Y=S, Z=NH und W=Amino ist, substituiert ist, umwandeln.

Ferner lässt sich eine Cyanalkylgruppe in eine Amidinoalkylgruppe mittels Ammoniak, eine Acylthioalkylgruppe in eine Mercaptoalkylgruppe mittels wässrigem Ammoniak, sowie eine Benzyloxy-arylgruppe in eine Hydroxy-arylgruppe durch Hydrogenolyse umwandeln.

Selbstverständlich haben die obigen Umwandlungen lediglich beispielhaften Charakter und es können andere dem Fachmann bekannte Modifikationen durchgeführt werden.

Die Überführung einer sauren Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz nach Variante g) kann durch

Behandlung mit einer geeigneten Base in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Geeignete Salze sind solche die von einer anorganischen Base, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze,

oder von einer organischen Base, wie Aethylendiamin oder Mono- oder Diäthanolamin, abgeleitet sind. Die Umwandlung einer basischen Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch verwendbares Salz kann durch Behandlung mit einer geeigneten Säure in an sich bekannter Weise bewerkstelligt werden. Geeignete Salze sind solche, die von einer anorganischen Säure, z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate oder Sulfate, oder von einer organischen Säure, z.B. Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Maleate, Methansulfonate oder p-Toluolsulfonate, abgeleitet sind.

Die Herstellung einer Verbindung der Formel III aus einer Verbindung der Formel VII erfolgt in an sich bekannter Weise (W. Steglich, *Tetrahedron*, 44 (10), 2887). Z.B. kann man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, mittels einer konzentrierten Alkalilauge, wie Natronlauge oder Kalilauge, allein oder in Kombination mit einem Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in eine Verbindung der Formel VII überführen, und diese mit einer halbkonzentrierten Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure behandeln.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX führt man vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dichlorethan oder Ether unter Zusatz eines Säure-bindenden Mittels, zweckmässigerweise einem tertiären Amin, wie einem Trialkylamin, z.B. Triethylamin und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durch. Die Umsetzung eines Indols der allgemeinen Formel XI mit Oxalylchlorid zu einer Verbindung der Formel VIII erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether oder Dimethylformamid und bei einer Temperatur zwischen -20°C und Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise bei 0°C. Die

resultierende Verbindung der Formel VIII kann als solche isoliert werden, oder in situ mit einer Verbindung der Formel IX zu einer Verbindung der Formel III umgesetzt werden.

Die Alkylierung von 3,4-Dibrommaleinimid mit einer Verbindung der Formel XII wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, daß man 3,4-Dibrommaleinimid mittels einer Base wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumalkoholat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -Hydrid in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran oder Dimethyl-

formamid und bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und Rückflußtemperatur des verwendeten Lösungsmittels in das Alkalimetallderivat überführt und dieses mit einem Alkylierungsmittel der Formel XII umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch Diastereomere, Racemate und die optisch aktiven Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I. Fallen Diastereomere bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen an, so können diese durch Säulenchromatographie in den entsprechenden Racematen getrennt werden.

Die optisch aktiven Verbindungen können aus ihren racemischen Mischungen nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Basische oder saure racemische Mischungen können z.B. über ihre diastereomeren Salze in die optisch aktiven Formen gespalten werden. Zur Racematspaltung können z.B. Weinsäure, Apfelsäure, Camphersäure, Camphersulfonsäure, Dibenzoylweinsäure, Cinchonin, Phenethylamin, Brucin oder Chinin eingesetzt werden.

Neutrale racemische Gemische lassen sich in die optisch aktiven Formen an chiralen Phasen chromatographisch trennen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet, wurden als Proteinkinase-Inhibitoren beschrieben (EP-A-0328026).

Sie hemmen die Zellproliferation und können in der Behandlung von Immunkrankheiten oder Organtransplantationen eingesetzt werden.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sup>4</sup> die weiter oben genannten Bedeutungen besitzt, die Proliferation stimulierter humaner Milzzellen viel stärker und selektiver hemmen als die literatur-bekannten Verbindungen der Formel I, in der R<sup>4</sup> Wasserstoff bedeutet. Daher sind die hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I in besonderer Weise zur Therapie von Immunerkrankungen sowie bei Organtransplantationen geeignet.

Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen auch die Degranulation von Basophilen Granulozyten, daher können sie in der Therapie von allergischen Erkrankungen Anwendung finden.

Die überlegene Wirkung der vorliegenden Verbindungen kann man z.B. dadurch nachweisen, daß man die Hemmung des Thymidineinbaus in die DNA von stimulierten humanen Milzzellen bestimmt.

Die Pyrrole der Formel I und ihre Salze können als Medikamente verwendet werden, z.B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, die man oral, z.B. in Form von Tabletten, Dragées, Hart- oder Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreichen kann. Sie können auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen verabreicht werden. Für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten können diese Verbindungen in therapeutisch inerten anorganischen und organischen Träger verarbeitet werden. Beispiele von solchen Trägern für Tabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln sind Lactose, Maisstärke oder Derivate davon Talk, Stearinsäure oder dessen Salze. Geeignete Träger für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger

für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol und pflanzliche Öle. Geeignete Träger für Suppositorien sind pflanzliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können auch Konservierungsmittel, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßstoffe, Farbstoffe, Geschmacksmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien, sowie gegebenenfalls andere therapeutische Wirkstoffe enthalten.

Wie weiter oben angegeben können die Pyrrole der Formel I und ihre Salze in der Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten speziell von inflammatorischen oder immunologischen Krankheiten verwendet werden. Die Dosierung kann in weiten Bereichen variieren, liegt jedoch im allgemeinen bei oraler Verabreichung an Erwachsenen im Bereich von etwa 5 bis 500 mg/Tag, obwohl letzterer Wert, falls nötig, erhöht werden kann. Die tägliche Dosis kann in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

Im Sinne der Anmeldung sind folgende Verbindungen bevorzugt:

BV

1. 1-(3-(1-Pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 135°C.
2. 1-(3-(1-Pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3,4-bis-(1-(3-(1-pyrrolidino)-2-hydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 82°C.
3. 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 224°C.
4. 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3,4-bis-(1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 156°C.
5. 1-(1-Hydroxy-cyclohex-4-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 142° (Zers.)

6. 1-Methyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
7. 1-Methyl-3-(5,6-dichlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
8. 1-Propyl-3,4-bis-(5-chlor-3-indolyl)-maleinimid
9. 1-Methyl-3-(4,5-dichlor-3-indolyl)-4-(5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
10. 1-Ethyl-3-(5-fluor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
11. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
12. 1-Methyl-3,4-bis-(5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid
13. 1-Butyl-3,4-bis-(5-hydroxy-3-indolyl)-maleinimid
14. 1-Propyl-3-(5-benzyloxy-3-indolyl)-4-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-maleinimid
15. 1-Methyl-3-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
16. 1-n-Pentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
17. 1-Methyl-3,4-bis-(5-nitro-3-indolyl)-maleinimid
18. 1-Methyl-3,4-bis-(5-amino-3-indolyl)-maleinimid
19. 1-Methyl-3-(5-amino-3-indolyl)-4-(4-chlor-3-indolyl)-maleinimid
20. 1-Methyl-3-(5-amino-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

21. 1-Methyl-3-(5-acetylamino-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
22. 1-Methyl-3-(5-methylamino-3-indolyl)-4-(5-dimethylamino-3-indolyl)-maleinimid
23. 1-Methyl-3-(5-acetyloxy-3-indolyl)-4-(5-trifluormethyl-maleinimid
24. 1-Cyclopentyl-(5-carboxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
25. 1-Methyl-3,4-bis-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-maleinimid
26. 1-Methyl-3-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
27. 1-Methyl-3-(5-ethoxycarbonyl-3-indolyl)-4-(5,6-dichlor-3-indolyl)-maleinimid
28. 1-Ethyl-3-(5-methylthio-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
29. 1-Methyl-3-(1-(3-amino)propyl-5-methylthio-3-indolyl)-4-(5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
30. 1-Ethyl-3-(5-methylsulfinyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
31. 1-Ethyl-3-(5-methylsulfonyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
32. 1-Methyl-3,4-bis-(5-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
33. 1-Methyl-3,4-bis-(5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid

34. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-hydroxy)propyl-5-methylsulfinyl-3-indolyl)-maleinimid
35. 1-Propionylamino-3-(1-dimethylaminocarbonylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
36. 1-Acetyloxy-3-(1-(1-pyrrolidino)-carbonylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
37. 1-Methyl-3-(1-(3-hydroxy)propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
38. 1-Methyl-3-(1-(3-methylsulfonyloxy)-propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
39. 1-Cyclopropyl-3-(1-(prop-2-en-1-yl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
40. 1-tert.-Butyl-3-(1-(4-methyl)-pentyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
41. 1-(3,4-Methylendioxy)-phenyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid
42. 1-Methyl-3-(1-dimethylphosphinylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
43. 1-Propyl-3-(5,6-dichlor-3-indolyl)-4-(2-chlorphenyl)-maleinimid
44. 1-Methyl-3-(4,5-dichlor-3-indolyl)-4-(2,4-dichlor-phenyl)-maleinimid
45. 1-Ethyl-3-(5-fluor-indolyl)-4-(4-fluorphenyl)-maleinimid
46. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(2-methoxyphenyl)-maleinimid

47. 1-Methyl-3-(5-hydroxy-3-indolyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-maleinimid
48. 1-Methyl-3-(5-methoxy-3-indolyl)-4-(phenyl)-maleinimid
49. 1-n-Butyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)-maleinimid
50. 1-Propyl-3-(5-trifluormethyl-3-indolyl)-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-maleinimid
51. 1-(3-Methyl-hexyl)-3-(3-indolyl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-maleinimid
52. 1-Cyclopentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-chlorophenyl)-maleinimid
53. 1-n-Butyl-3-(3-indolyl)-4-(4-dimethylaminophenyl)-maleinimid
54. 1-Cyclopropyl-3-(5-methylamino-3-indolyl)-4-(1-naphthyl)-maleinimid
55. 1-Isopropyl-3-(1- $\beta$ -D-glucopyranosid-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
56. 1-n-Pentyl-3-(5-nitro-3-indolyl)-4-(2-nitrophenyl)-maleinimid
57. 1-Methyl-3-(5-methyl-3-indolyl)-4-(2,4-dimethylphenyl)-maleinimid
58. 1-Methyl-3-(5-chlor-3-indolyl)-4-(4-hydroxyphenyl)-maleinimid
59. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylthiophenyl)-maleinimid

60. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylsulfonylphenyl)-maleinimid
61. 1-n-Hexyl-3-(5,6-dimethoxy-3-indolyl)-4-(4-methylsulfinyl)-phenyl)-maleinimid
62. 1-Hydroxy-3-(3-indolyl)-4-(3-bromophenyl)-maleinimid
63. 1-Amidino-3-(3-indolyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-maleinimid
64. 1-Cyclopropyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(4-aminophenyl)-maleinimid
65. 1-n-Butyl-3-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(2,3,6-trichlorphenyl)-maleinimid
66. 1-n-Heptyl-3-(1-(3-guanidinopropyl)-3-indolyl)-4-(2,6-dichlorphenyl)-maleinimid
67. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(1-benzimidazolyl)-maleinimid
68. 1-Cyclopentyl-3-(1-(methoxyethyl)-3-indolyl)-4-(1-indolyl)-maleinimid
69. 1-Isobutyl-3-(1-(1-methoxyethyl)-3-indolyl)-4-(3-thienyl)-maleinimid
70. 1-Methyl-3-(1-(3-aminopropyl)-3-indolyl)-4-(2-furyl)-maleinimid
71. 1-(3-Phenylthio-propyl)-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid
72. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(1-(2,3-epoxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

73. 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(1-(2-hydroxy-3-dimethylamino-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
74. 1-Isopropyl-3-(1-dimethylaminomethyl-3-indolyl)-4-(2-benzothienyl)-maleinimid
75. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylthio-3-indolyl)-maleinimid
76. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylsulfinyl)-3-indolyl)-maleinimid
77. 1-Methyl-3-(1-ethyl-3-indolyl)-4-(2-methylsulfonyl-3-indolyl)-maleinimid
78. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(2-phenyl-3-indolyl)-maleinimid
79. 1-Methyl-3-(1-(9-carboxy-nonyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid
80. 1-Neopentyl-3-(1-(2-Carboxy-ethyl)-3-indolyl)-4-(1-methyl-3-pyrrolyl)-maleinimid
81. 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido-propyl)-3-indolyl)-4-(1-(1,2,4-triazolyl))-maleinimid
82. 1-Methyl-3-(1-(2-aziridino)-methyl-3-indolyl)-4-(1-(1,2,4-triazolyl))-maleinimid
83. 1-Isopropyl-3-(3-indolyl)-4-(1-tetrazolyl)-maleinimid
84. 1-Ethyl-3-(1-(2-methyl-propyl)-3-indolyl)-4-(5-methoxy-2-benzofuranyl)-maleinimid
85. 1-(1-Adamantyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 148°C.

86. 1-Methyl-3-(1-(2-dimethylaminoethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 123°C.
87. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-dimethylaminoethyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 160°C.
88. 1-Methyl-3-(1-(4-(3,5-dimethylisoxazolyl)-3-indolyl))-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 258°C.
89. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(4-(3,5-dimethylisoxazoloyl)-3-indolyl))-maleinimid, Fp. 248°C.
90. 1-Methyl-3-(1-(4-(3-phenyl-5-methylisoxazoloyl)-3-indolyl))-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 214°C.
91. 1-(3-Hydroxypropyl)-3,4-bis-(1-methyl-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 105°C.
92. 1-Methyl-3-(1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 130°C (Zers.).
93. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 114°C.
94. 1-Cyclohexyl-3-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 176°C.
95. 1-Cyclohexyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-(3-hydroxypropyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 164°C.
96. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-carbamoylethyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 153°C.
97. 1-Methyl-3-(1-(2-carbamoylethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 230°C.
98. 1-Cyclohexyl-3-(1-(2-carbamoylethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 188°C.

99. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(1-(2-carbamoylethyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 229°C.
100. 1-Cyclohexyl-3-(1-(3-mercaptopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 222°C.
101. 1-Methyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 211°C.
102. 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 224°C.
103. 1-Cyclohexyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 170°C.
104. 1-Methyl-3-(1-methyl-3-indolyl)-4-(1-(3-amidinothiopropyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 238°C.
105. 1-Methyl-3-(1-(3-methylaminopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimidhydrochlorid, Fp. 218°C.
106. 1-Methyl-3-(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimidhydrochlorid, Fp. 170°C.
107. 1-Cyclohexyl-3-(1-(3-amidinothiopropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 137°C.
108. 1-Methyl-3-(1-carbamoylmethyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 198°C.
109. 1-Methyl-3,4-bis-(1-carbamoylmethyl-3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.
110. 1-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 194°C.
111. 1-Phenyl-3,4-bis-(1-(3-hydroxy-3-(1-pyrroldino)propyl)-maleinimid, Fp. 163°C.

112. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 90°C

113. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 105°C

114. 1-(1-Adamantyl)-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 138°C.

115. 1-(1-Adamantyl)-3-(3-indolyl)-4-(1-(2,3-dihydroxy-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 148°C.

116. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-(3-azido-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 190°C (Zers.).

117. 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.

118. 1-(2,4-dimethoxy-phenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.

119. 1-(4-Hydroxyphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.

120. 1-(2-Methoxyphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.

121. 1-Methyl-3-(1-allyl-3-indolyl)-4-(1-(3-amidinothio-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 146°C.

122. 1-(4-Formylamino-butyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid, Fp. 110°C (Zers.).

123. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-(3-amidinothio-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. 160°C.

124. 1-Methyl-3,4-bis-(1-(3-amidinothio-propyl)-3-indolyl)-maleinimid, Fp. >250°C.

125. 1-(2-Thiazolyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid,  
Fp. >250°C.

126. 1-(2-(1,1-dimethoxy)-ethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-  
maleinimid, Fp. 223°C.

127. 1-(2-Mercaptoethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid,  
Fp. 180°C (Zers.).

128. 1-Methyl-3,4-bis-(1-hydroxypropyl-3-indolyl)-malein-  
imid, Fp. 173°C.

129. 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-hydroxypropyl-3-indolyl)-  
maleinimid, Fp. 208°C.

#### Beispiel 1

##### 1-(1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

1.6 g (4.9 mmol) 3,4-Bis-(3-Indolyl)-maleinsäure-Anhydrid (W. Steglich et al., Angew. Chem. Int. Ed., 19, 459, (1980)) und 1.17 g (10 mmol) Alaninethylester Hydrochlorid wurden 4 Stunden auf 180°C erhitzt.

Anschließend wurde die abgekühlte Schmelze mit einem 1/1 Wasser/Ether-Mischung aufgenommen, die Etherphase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Ethers wurde der Rückstand aus wenig Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhielt 1.4 g 1-(1-Ethoxycarbonyl-ethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 238°C.

Analog zum Beispiel 1 wurden hergestellt:

- 1.1 1-Cyanomethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 196°C.
- 1.2 1-Ethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 240-242°C.
- 1.3 1-Butyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 193°C.
- 1.4 1-Cyclohexyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 170°C.

### Beispiel 2

#### 1-(2-Propen-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 1.64 g (5 mmol) 3,4-Bis-(3-Indolyl)-maleinsäure-anhydrid, 0.2 g (5 mmol) Allylamin und 10 ml Triethylamin in 50 ml trockenem Dimethylformamid wurde 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridlösung mit 0.1 N Salzsäure geschüttelt. Nach Trocknen der Methylenchloridphase über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt 0.9 g 1-(2-Propen-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 214°C.

Analog zum Beispiel 2 wurden hergestellt:

- 2.1 1-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 178°C.
- 2.2 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 194°C.

2.3 1-(2-Propin-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 170°C.

2.4 1-Carboxymethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 252°C.

2.5 1-Aminocarbonylmethyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 236°C.

2.6 1-(1,4-Dimethyl-pent-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 132°C.

2.7 1-Phenyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 293°C.

2.8 1-(2-(4-Morpholino)-ethyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 168°C.

2.9 1-(4-Chlorphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 265°C (Zers.).

2.10 1-(4-Methylphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. >280°C.

2.11 1-(4-Methoxyphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. >270°C,.

2.12 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 134°C.

2.13 1-(4-Pyridinyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 287°C.

2.14 1-(1-Piperidino)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 220°C.

2.15 1-(5-Hydroxypentyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 180°C.

2.16 1-(Carboxy-3-methylthio-prop-1-yl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 186°C.

2.17 1-Cyclopropyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 224°C.

2.18 1-(3-Chinuclidino)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 236°C.

2.19 1-(10-Carboxydecyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 124°C

2.20 1-Hydroxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 192°C

2.21 1-Aminocarbonylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 138°C

2.22 1-Isopropyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 138°C

2.23 1-(2-Glucopyranosyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 167°C

2.24 1-(4-Dimethylaminophenyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. >250°C

2.25 1-(2,3-Dihydroxypropyl)-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 125°C

### Beispiel 3

#### 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino)-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

3.1. 10.2 g (0.03 mol) 1-Methyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (w. Steglich) werden in 90 ml trockenem Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und mit 0.72 g (0.03 mol) Natriumhydrid versetzt. Man röhrt die Reaktionsmischung 10 min bei 0°C weiter und versetzt sie dann mit 6 ml Epichlorhydrin. Danach erhitzt man die

Mischung 1 Stunde bei 50°C, kühlt sie dann ab und versetzt sie mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die wässrige Lösung wird mit Essigsäureethylester 3mal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält

3.1.a) 3,9 g 1-Methyl-3-(1-(2,3-epoxy-propyl))-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid und

3.1.b) 3,2 g 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-epoxy-propyl))-3-indolyl)maleinimid

3.2. Die Lösung von 2,3 g (5,8 mmol) der Verbindung 3.1a) und 4 ml Pyrrolidin in 100 ml Ethanol wird 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Anschließend werden das Lösungsmittel und der Überschuß an Pyrrolidin im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester. Man erhält 2,2 g 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino))-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 86°C.

Analog zum Beispiel 3.1 wurden hergestellt:

3.1.1 1-Methyl-3-(1-(3-brompropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 199°C.

3.1.2 1-Methyl-3-(1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 215°C.

3.1.3 1-Methyl-3,4-bis-(1-(ethoxycarbonylmethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 148°C.

3.1.4 1-Methyl-3-(1-(carboxymethyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 201°C.

3.1.5 1-Methyl-3,4-bis-(1-(carboxymethyl)-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 99°C.

Analog zu Beispiel 3.2) erhält man aus der Verbindung 3.1b) und Pyrrolidin

1-Methyl-3,4-bis-(1-(2-hydroxy-3-(1-pyrrolidino)-propyl-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 78-80°C.

#### Beispiel 4

1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido)-propyl)-3-indolyl-4-(3-indolyl)-maleinimid

Die Lösung von 234 mg (3.6 mmol) Natriumazid und 470 mg (1.2 mmol) der Verbindung 3.1.a) in 10 ml DMF wurde 4 Stunden bei 80°C erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 50 ml Wasser versetzt und die wäßrige Lösung 3mal mit Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten Ether-Extrakte und Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 1/1. Man erhielt 300 mg 1-Methyl-3-(1-(2-hydroxy-3-azido)-propyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 90°C (Zers.).

#### Beispiel 5

1-Methyl-3-(2-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

- a) Zu 0.36 g (14.8 mmol) Magnesiumspänen in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei 45°C die Lösung von 1.1 ml (15 mmol) Ethylbromid in 5 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach vollständigem Auflösen des Magnesiums fügt man eine Lösung von 1.95 g (15 mmol) 2-Methyl-indol in 40 ml abs. Tetrahydrofuran hinzu und röhrt die Reaktionsmischung 30

min bei 45°C. Anschließend tropft man eine Lösung von 3 g (7.4 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-(tert.-butyloxycarbonyl))-3-indolyl)-maleinimid (M. Brenner et al., Tetrahedron 44, 2887 (1988)) in 40 ml abs. Tetrahydrofuran zu, erhitzt dann die Reaktionsmischung noch 2 h am Rückfluß und säuert sie mit 20 % Zitronensäure an. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösung mit 50 ml Wasser wird die wäßrige Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/n-Heptan = 1/5) erhält man 1.28 g 1-Methyl-3-(1-(tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-4-(2-methyl-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 139-142°C (Zers.).

b) 1.28 g des Produktes 5a) werden in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann i.Vak. eingeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan 1/2). Man erhält 0.57 g 1-Methyl-3-(2-methyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 235-240°C (Zers.).

Analog zum Beispiel 5 wurden hergestellt:

5.1 1-Methyl-3-(5-chlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 164°C

5.2 1-Methyl-3-(5-methoxy-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 272°C

5.3 1-Methyl-3-(6-chlor-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid;  
Fp. 130°C

Beispiel 61-Amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

1 g (2.26 mmol) 1-(tert.-Butyloxycarbonyl)-amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (Fp. 198°C), hergestellt analog zum Beispiel 2, wird in 150 ml methanolischer Salzsäure gelöst. Man läßt die Lösung 4 Stunden bei Raumtemperatur röhren, engt sie dann i.Vak. ein und nimmt den Rückstand in Essigsäureethylester auf. Die organische Lösung wird mit gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält 0.61 g 1-Amino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 290-292°C.

Beispiel 71-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid

Die Suspension von 342 mg (1 mmol) der Verbindung des Beispiels 6 und 0.12 ml Acetanhydrid in 5 ml Essigsäureethylester wird eine Stunde bei 30°C gerührt, so daß eine Lösung entsteht. Die Lösung wird dann noch weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das dabei ausgefallene Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit wenig Essigsäureethylester gewaschen. Man erhält 0.2 g reines 1-Acetylamino-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 194°C.

Analog zum Beispiel 7 erhält man aus 1-Hydroxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid (s. weiter oben) und Acetanhydrid 1-Acetoxy-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 204°C

Beispiel 81-Methyl-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-maleinimid

Zu der Suspension von 240 mg (10 mmol) Natriumhydrid in 30 ml abs. Dimethylformamid tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3.4 g (10 mmol) 1-Methyl-3,4-bis-(3-indolyl)-maleinimid. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung 45 min röhren, erwärmt sie dann auf 50°C und versetzt sie mit 2.9 g (10 mmol) Solektaltosylat in 10 ml abs. Dimethylformamid. Danach lässt man die Reaktionsmischung noch 3 Stunden bei 50°C röhren, kühlt sie

ab und versetzt sie mit 50 ml gesätt. Ammoniumchloridlösung. Die wässrige Lösung wird mit Methylenechlorid extrahiert, die Methylenchloridphase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in 50 ml Aceton gelöst und die Lösung mit 10 ml 6 N Salzsäure behandelt. Nach 30 min dampft man die Reaktionslösung ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester). Man erhält 1.2 g 1-Methyl-3-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 117-120°C.

Analog zum Beispiel 8 wurde hergestellt:

8.1 1-Methyl-3,4-bis-(1-(2,3-dihydroxy)propyl-3-indolyl)-maleinimid; Fp. 110°C.

8.2 1-(1-Piperidino)-3-(1-(2,3-dihydroxypropyl)-3-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 146°C

Beispiel 91-Methyl-3,4-bis-(5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid

Zu 1.08 g (45 mmol) Magnesiumspänen in 20 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei 45°C die Lösung von 3.4 ml (45 mmol) Ethylbromid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran. Nach vollständigem Auflösen des Magnesiums fügt man die Lösung von

6.6 g (45 mmol) 5-Methoxyindol in 30 ml Toluol hinzu und läßt dann die Reaktionsmischung bei 45°C eine Stunde röhren. Anschließend tropft man die Lösung von 2.69 g (10 mmol) 1-Methyl-3,4-bis-dibrommaleinimid in 50 ml Toluol hinzu und läßt die Reaktionslösung eine Stunde am Rückfluß röhren. Danach säuert man die Mischung mit 20proz. Zitronensäure, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Lösung mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 1/2). Man erhält 2.82 g 1-Methyl-3,4-bis-(5-methoxy-3-indolyl)-maleinimid vom Fp. 286°C.

Analog zum Beispiel 9 wurden hergestellt:

9.1 1-Methyl-3,4-bis-(5-chlor-3-indolyl)-maleinimid; Fp: 2908°C

9.2 1-Methyl-3,4-bis-(6-chlor-3-indolyl)-maleinimid; Fp: 279°C.

#### Beispiel 10

##### 1-Methyl-3-(1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid

Zu der Suspension von 240 mg (10 mmol) Natriumhydrid in 10 ml abs. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur 1.18 g (10 mmol) Benzimidazol in 40 ml abs. Tetrahydrofuran. Anschließend röhrt man die Reaktionsmischung 15 min bei Raumtemperatur und fügt dann 4.05 g (10 mmol) 1-Methyl-3-brom-4-(1-tert.-butyloxycarbonyl)-3-indolyl)-maleinimid (s. Beispiel 5a) hinzu. Man röhrt anschließend die Reaktionsmischung eine weitere Stunde, versetzt sie danach mit 100 ml gesätt.

Ammoniumchloridlösung, dampft das Tetrahydrofuran ab, schüttelt die wäßrige Lösung 3mal mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach

Abziehen des Lösungsmittels erhitzt man den Rückstand bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 160°C, kühlt ab und chromatographiert den Kolbeninhalt an Kieselgel (Laufmittel: Essigsäureethylester/Isohexan = 2/1). Man erhält 0.52 g 1-Methyl-3-(1-benzimidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid vom Fp.

Analog zum Beispiel 10 wurden hergestellt:

10.1 1-Methyl-3-(1-benzotriazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 254°C.

10.2 1-Methyl-3-(1-imidazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 290°C.

10.3 1-Methyl-3-(3-indolyl)-4-(1-indolyl)-maleinimid; Fp. 189°C.

10.4 1-Methyl-3-(1-indazolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 301°C.

10.5 1-Methyl-3-(3-dimethylaminomethyl)-1-indolyl)-4-(3-indolyl)-maleinimid; Fp. 156°C.

Pharmakologischer Testbericht

Die in der Patentanmeldung beschriebenen trisubstituierten Pyrrole beeinflussen die Proliferation und/oder die Funktion humaner Lymphozyten. Ein Vergleich der für eine halbmaximale Hemmung notwendigen Konzentration in den verschiedenen Testsystemen zeigt die Selektivität der geprüften Substanzen.

METHODIK:Präparation von peripheren humanen Leukozyten (PBL):

Peripheres Humanblut wird mit Heparin (Liquemin, Roche, Switzerland; 2500 IU/100 ml Blut) versetzt und mit dem gleichen Volumen PBS ohne Calcium und Magnesium (Boehringer Mannheim, Mannheim) verdünnt. Das verdünnte Blut wird 10 Minuten bei 800 x g und bei Raumtemperatur zentrifugiert, um Blutplättchen im Serum abzutrennen. Der Zellniederschlag wird im ursprünglichen Volumen resuspendiert und davon 30 ml auf 20 ml Lymphozyten-Trennmedium (Boehringer Mannheim, Mannheim) in 50 ml Falcon-Zentrifugenröhren (Typ 2070, Becton Dickinson, New Jersey) vorsichtig aufpipettiert. Nach Zentrifugation (30 Minuten bei 400 x g, Zimmertemperatur) werden die PBL von der Trennschicht abpipettiert und einmal mit komplettiertem RPMI 1640 gewaschen (RPMI 1640 von Boehringer Mannheim, Mannheim; Zusätze: 10 Vol. % inaktiviertes fötales Kälberserum, 2 mmol Glutamin, 1 % BME-Vitamine, 10.000 IU-Penicillin und 10 mg Streptomycin per 1 l Medium; alles von Boehringer Mannheim, Mannheim). Die PBL werden eingestellt auf 1 x 10<sup>6</sup>-Zellen/ml.

Gemischte Lymphozytenkultur (MLR)

1 x 10<sup>5</sup> PBL in 100 µl RPMI 1640-Kulturmedium wird mit der gleichen Menge PBL eines anderen Blutspenders in Nunklon-Mikrotiterplatten gemischt. Dazu werden die zu testenden Verbindungen abgestuft zugegeben. Die allogene Reaktion der Zellen wird nach sechstägiger Inkubation anhand von eingebautem Radiothymidin (18-stündiger Puls) gemessen. Für jede geprüfte Konzentration wird die prozentuale Hemmung durch den Vergleich mit der Lösungsmittelkontrolle bestimmt. Aus den konzentrationsabhängigen Hemmwerten wird sodann die in den Tabellen angegebene IC 50 interpoliert.

Mitogeninduzierte Zellproliferation (PWM)

200  $\mu$ l der PBL-Zellsuspension ( $2 \times 10^5$  PBL) werden mit 0,2  $\mu$ g/ml PWM (pokeweed mitogen, Boehringer Mannheim, Mannheim) in Flachboden-Mikrotiterplatten einpipettiert. Nach Zugabe der zu testenden Substanzen wird der Ansatz über 48 Stunden inkubiert ( $37^\circ$  C, 5 %  $CO_2$ , 95 % relative Luftfeuchtigkeit). 18 Stunden vor Beendigung der Inkubation wird Radiothymidin zugesetzt und nach dem Ernten der Zellen die eingebaute Radioaktivität bestimmt. Aus diesen Werten wird, wie oben beschrieben, die IC 50 berechnet.

Mitogeninduzierte Immunoglobulinsynthese durch Leukozyten (IgG)

$2 \times 10^5$  PBL werden in 200  $\mu$ l komplementiertem RPMI 1640-Medium mit 0,2  $\mu$ g/ml PWM in Mikrotiterplatten bei  $37^\circ$  C, 5 %  $CO_2$  und 95 % relative Luftfeuchtigkeit über neun Tage inkubiert. Dann wird der Kulturüberstand geerntet und daraus über ein ELISA-Verfahren die Konzentration an humanem IgG bestimmt.

Tumorwachstum-Inhibitionstest (TGI)

Eine chemisch-induzierte (Methylcholanthren A) Mäuse-fibrosarcom-Zelllinie wird in wöchentlichen Abständen propa-giert. Für einen In-vitro-Test werden die Zellen zweimal gewaschen und in dem o. a. Kulturmedium auf eine Zelldichte von  $5 \times 10^4$  Zellen/ml eingestellt. 200  $\mu$ l dieser Zellsuspension werden in die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte gegeben und mit den zu testenden Verbindungen über 48 Stunden bei  $37^\circ$  C, 5 %  $CO_2$  und 95 % relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Drei Stunden vor Ablauf der Inkubationszeit wird Radiothymidin zugegeben und nach dem Ernten die Menge eingebauter Radio-aktivität bestimmt. Die Auswertung des Versuches erfolgte wie oben beschrieben.

Ergebnisse

In der Tabelle 1 sind die IC 50-Werte für sechs Beispiele aus der Patentanmeldung zusammengefaßt. Allgemein zytotoxisch wirkende oder zytolytische Verbindungen hemmen sowohl die Allogen-induzierte, die Mitogen-induzierte als auch die spontane Proliferation eukaryotischer bei vergleichbaren Konzentrationen. Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß für eine halbmaximale Hemmung der Proliferation bei den Beispielen BV 5

und BV 85 durchaus unterschiedliche Konzentrationen notwendig sind. Besonders auffallend ist jedoch, daß für eine halbmaximale Hemmung der Immunglobulinsynthese Konzentrationen ausreichen, die zum Teil mehr als Faktor 100 niedriger liegen als die für eine Hemmung der spontanen Tumorzellenproliferation notwendige.

Tabelle 1

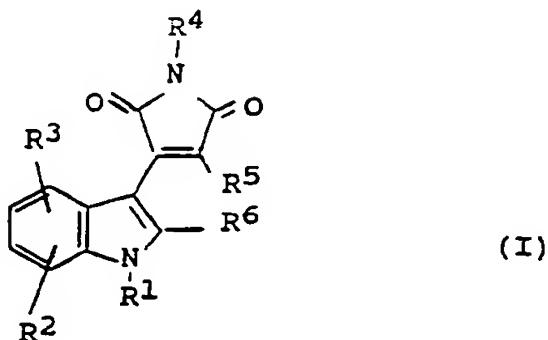
Immunpharmakologische In-vitro-Wirkung von trisubstituierten Pyrrolen an humanen Leukozyten und murinen Tumorzellen. Angegeben sind IC 50-Werte in  $\mu$ g/ml.

Beispiel	MLR	PWM	TGI	IgG
BV 1.	2.0	3.4	6.1	0.34
BV 2.	> 10	7.3	> 10	< 0.1
BV 3.	7.1	6.3	5.2	0.49
BV 4.	10.0	8.5	> 10	> 10
BV 5.	0.66	0.57	5.1	n.d.
BV 85.	0.71	3.0	5.2	n.d.

MLR: Gemischte Lymphozytenkultur; PWK: pokeweed-mitogen-induzierte Lymphozytenproliferation; TGI: Tumorwachstumsinhibitionstest; IgG: PWM-induzierte IgG-Synthese; n.d. nicht gemessen (Methodenbeschreibung siehe Text)

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

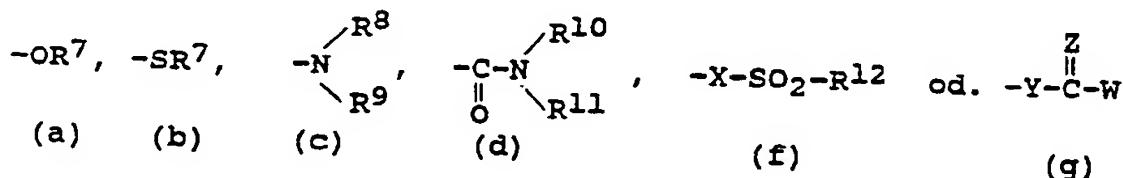


worin

$R^1$  Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, substituierten  $C_1-C_{10}$  aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

$R^2$  und  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylthio,

Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diaminocarbonyl oder Cyano bedeuten,

R<sup>4</sup> einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel -OR<sup>7</sup> oder, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>1</sup> mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

R<sup>5</sup> eine carbocyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonylaminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen

Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann.

R<sup>12</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet.

$x = \text{NH oder O.}$

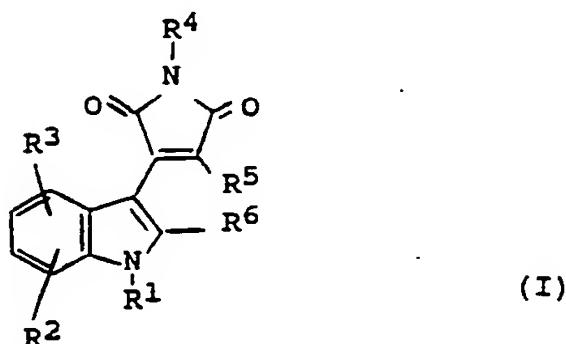
Y = NH oder S

$z = \text{NH}_2$ . S. oder O und

W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

- a)  $R^4$  nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  Wasserstoff und  $R^5$  3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  Wasserstoff,  $R^6$  Methyl und  $R^5$  (2-Methyl)-3-indolyl sowie  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  Wasserstoff,  $R^6$  Phenyl und  $R^5$  (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,
- b)  $R^4$  nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  Wasserstoff,  $R^5$  3-Indolyl bedeutet und
- c)  $R^4$  nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet,  
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

## 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

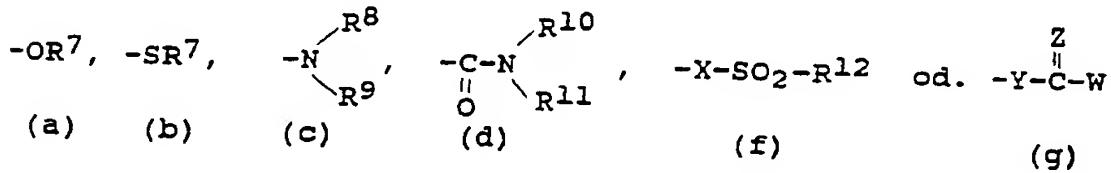


worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Acyl, einen gegebenenfalls acylierten Kohlenhydratrest, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten, unsubstituierten oder ein- oder mehrfach, substituierten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> aliphatischen Rest bedeutet,

wobei die Substituenten

Halogen, Cyano, Azido, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Amidino, Isothiocyanato, Dimethylphosphonyl, gegebenenfalls substituiertes C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl, gegebenenfalls substituiertes Hetaryl oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Hydroxy, Methylendioxy, Alkoxy, Aryloxy, Haloalkyl, Nitro, Amino, Acylamino, Monoalkylamino, Dialkylamino, Acyloxy, Carboxy, Alkoxy carbonyl, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Arylalkyloxy, Aminocarbonyl, Mono- oder Diaminocarbonyl oder Cyano bedeuten,

R<sup>4</sup> einen gegebenenfalls durch Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, einen gegebenenfalls substituierten Hetarylrest, Cyano, Amidino, Aminocarbonylamino, einen Rest der Formel -OR<sup>7</sup> oder,

-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> bedeutet, oder die gleiche Bedeutung wie R<sup>1</sup> mit der Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff besitzt,

R<sup>5</sup> eine carb cyclische oder heterocyclische aromatische Gruppe bedeutet,

R<sup>6</sup> Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hydroxyalkyl, Haloalkyl, Aminoalkyl, Monoalkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylaminoalkyl, Alkylsulfonylaminoalkyl, Arylsulfonyl-aminoalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxy carbonylalkyl, Aminocarbonylalkyl, Alkylthio oder Alkylsulfinyl;

R<sup>7</sup> Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest, einen gegebenenfalls substituierten C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylrest, einen Arylalkylrest, einen Hetarylalkylrest, Alkoxy carbonylalkyl, Carboxyalkyl, Acyl, Thioalkyl, Mercaptoalkyl, Hydroxyalkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Hetaryl oder Acyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen gesättigten oder ungesättigten drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der noch weitere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls substituiert ist,

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Hetaryl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff einen drei- bis siebengliedrigen Ring bilden können, der gegebenenfalls substituiert ist und weitere Heteroatome enthalten kann,

R<sup>12</sup> Alkyl oder Aryl bedeutet,

X = NH oder O,

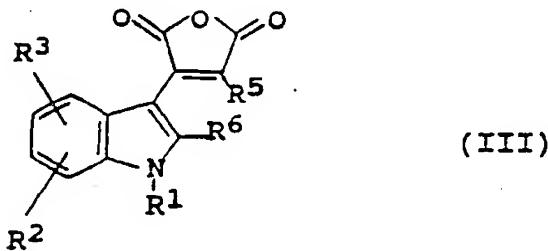
Y = NH oder S

Z = NH, S oder O und

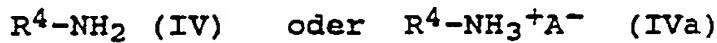
W = Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Alkylthio bedeutet, mit der Bedingung, daß

- a) R<sup>4</sup> nicht die Methylgruppe bedeutet, wenn R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> Wasserstoff und R<sup>5</sup> 3-Indolyl oder (6-Hydroxy)-3-indolyl oder R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoff, R<sup>6</sup> Methyl und R<sup>5</sup> (2-Methyl)-3-indolyl sowie R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoff, R<sup>6</sup> Phenyl und R<sup>5</sup> (2-Phenyl)-3-indolyl bedeutet,
- b) R<sup>4</sup> nicht die Benzylgruppe bedeutet, wenn R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> Wasserstoff, R<sup>5</sup> 3-Indolyl bedeutet und
- c) R<sup>4</sup> nicht die Benzyloxymethylgruppe bedeutet, sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel III,

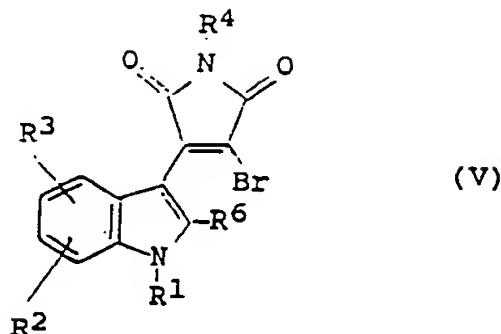


in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV oder IVa,

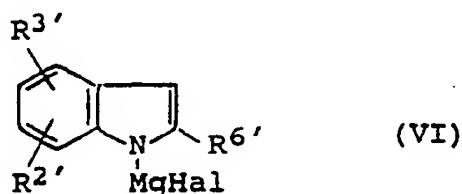


in der R<sup>4</sup> die oben genannten Bedeutungen besitzt und "A<sup>-</sup>" ein Säureanion wie Chlorid, Bromid, Carbonat, Sulfat oder Acetat bedeutet, umsetzt, oder

b) für den Fall, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel V,



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^6$  die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI,



in der  $R^{2'}$ ,  $R^{3'}$  und  $R^{6'}$  die oben genannten Bedeutungen besitzen und "Hal", Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umsetzt, oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit einem Alkalimetalllderivat einer der oben genannten heterocyclischen Gruppen umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I in andere Verbindungen der Formel I überführt und gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Immunerkrankungen oder allergischen Erkrankungen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/00330

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl. <sup>5</sup> C 07 D 403/14, A 61 K 31/40, C 07 D 413/14, 403/04, 417/14,  
C 07 D 401/14, 453/02, C 07 H 19/04

## II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>

Classification System <sup>8</sup>	Classification Symbols
Int.Cl. <sup>5</sup>	C 07 D 403/00, 413/00, 417/00, 401/00, 453/00, C 07 H 19/00
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>9</sup>	

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>10</sup>

Category <sup>11</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	EP, A1, 0328026 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 16 August 1989, see claims 1,6,7,11; pages 10-30, examples 1-101 ---	1,4
A	FEBS Letters, volume 259, No. 1, December 1989, Elsevier Science Publishers B.V., (Amsterdam, NL), P.D. Davis et al.: "Potent selective inhibitors of protein kinase C", pages 61-63, see page 62, figure 1; page 63, column 2, last sentence -----	1,4

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search  
13 May 1991 (13.05.91)

Date of Mailing of this International Search Report  
8 July 1991 (08.07.91)

International Searching Authority  
European Patent Office

Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9100330  
SA 44698

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 26/06/91. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0328026	16-08-89	AU-A- 2965889 JP-A- 1233281	10-08-89 19-09-89

## INTERNATIONALER RECHERCHE RICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 91/00330

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC  
 Int.Cl<sup>5</sup> C 07 D 403/14, A 61 K 31/40, C 07 D 413/14, 403/04, 417/14,  
 C 07 D 401/14, 453/02, C 07 H 19/04

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestprüfstoff<sup>7</sup>

Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole

Int.Cl. <sup>5</sup>	C 07 D 403/00, 413/00, 417/00, 401/00, 453/00, C 07 H 19/00
----------------------	--

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese  
 unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>8</sup>

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup>

Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	EP, A1, 0328026 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) 16. August 1989 siehe Ansprüche 1,6,7,11; Seiten 10-30, Beispiele 1-101 --	1,4
A	FEBS Letters, Band 259, Nr. 1, Dezember 1989, Elsevier Science Publishers B.V., (Amsterdam, NL), P.D. Davis et al.: "Potent selective inhibitors of protein kinase C", Seiten 61-63 siehe Seite 62, Figur 1; Seite 63, Spalte 2, letzter Satz	1,4
	-----	

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:  
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. Mai 1991	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts - 8. 07. 91
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten M. PEIS

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9100330  
SA 44698

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patendokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 26/06/91.  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0328026	16-08-89	AU-A- 2965889 JP-A- 1233281	10-08-89 19-09-89

THIS PAGE BLANK (USPTO)